

Aus dem Pathologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor : Prof. Dr. H. Bredt

Untersuchungen über die Häufigkeit und Bedeutung
der Inselamyloidose bei Erwachsenen-diabetikern
und Nichtdiabetikern.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen
Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Hans-Gerd Jilke
aus Bad Homburg
Mainz 1967



Dekan : Prof. Dr. Schürmann

Referent : Prof. Dr. H. Bredt



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

Nachdem Opie (1901) die Hyalinose der Langerhansschen Inseln des Pankreas bei Diabetes mellitus beschrieben und Weichselbaum (1901, 1910) ohne Kenntnis dieser Arbeit ebenfalls auf die Veränderungen hingewiesen hat, wurde immer wieder die Frage nach Ursache und Art des Hyalins und dessen Verhältnis zur Genese des Diabetes diskutiert. Opie sah das Hyalin als Produkt einer Epithelzelldegeneration an, die er auf den Diabetes zurückführte. 1904 beobachteten Sauerbeck wie auch Ohlmacher hyaline Veränderungen der Langerhansschen Inseln bei Nichtdiabetikern und rückten damit die Frage nach der Hyaliningenese in ein neues Diskussionsstadium. Diese Befunde wurden durch spätere Untersuchungen von Karakascheff (1905), Cecil (1914) und Wright (1927) bestätigt. Warren (1930) fand bei 2 % seiner 200 untersuchten Nichtdiabetiker eine Hyalinose der Langerhansschen Inseln. Bell (1959) wie auch Ehrlich und Ratner (1961) wiesen hyaline Ablagerungen in den Inseln von Nichtdiabetikern nach, sahen aber, wie dies von Wright schon 1927 vorgeschlagen wurde, in den Patienten nicht erkannte oder potentielle Diabetiker. Gepts (1958) fand bei 44,4 % der Diabetiker und 4,3 % der Nichtdiabetiker eine Inselhyalinose, während Seifert (1959) für seine nach dem 50. Lebensjahr untersuchten Patienten in 50 % der Diabetiker und 10 % der Nichtdiabetiker eine Inselhyalinose angab.

Mallory (1923) sah enge Beziehungen zwischen dem Hyalin der Langerhansschen Inseln und Amyloid. 1930 konnte

Warren bei 14 seiner 51 Fälle mit hyalin veränderten Inseln Amyloidfärbereaktionen mit Methylviolett und Indigogrün sehen. Gellerstedt (1938) führte bei allen seinen Fällen mit Inselhyalinose Methylviolett-, Kongorot-, van Gieson-Färbung und zum Teil eine Jodschwefelsäurereaktion durch. Er kam zu dem Ergebnis, daß es sich bei den Ablagerungen nicht um Hyalin, sondern um Amyloid handeln muß. Nachfolgende Autoren bestätigten diesen Befund und sprachen in ihren Arbeiten nur noch von einer Inselamyloidose. Van Beek (1939) beschrieb, nachdem er 59 Diabetiker im Alter zwischen 5 und 85 Jahren untersucht hatte, bei 40 % der Patienten über dem 50. Lebensjahr eine Inselamyloidose. Ahronheim (1943), der nur ältere Patienten untersuchte, fand bei 64 % der Diabetiker und 10 % der Nichtdiabetiker, Arey (1943) bei 71,7 % der Diabetiker und 16,6 % der Nichtdiabetiker lokales Amyloid in den Langerhansschen Inseln. Bei neueren Untersuchungen verwendeten Ehrlich und Ratner (1961) die Kongorotfärbung und betrachteten die Schnitte im polarisierten Licht. Dabei fanden sie bei 50 % der Diabetiker und 3,9 % der Nichtdiabetiker eine Amyloidose der Langerhansschen Inseln. Schwartz (1965, 1966) beobachtete die insulinären Amyloidablagerungen nach Thioflavin-S-Färbung fluoreszenzmikroskopisch. Bei 95,7 % aller seiner Patienten im Alter zwischen 60 und 97 Jahren sah er seniles Amyloid, das auch in anderen Organen, wie Herz und Gehirn, abgelagert war. Ein gehäuftes Vorkommen der Amyloidose bei Diabetes mellitus wurde von ihm nicht angegeben.

Die Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, nochmals die Häufigkeit des Inselamyloids bei Altersdiabetikern und Nichtdiabetikern zu überprüfen, um daraus eventuelle Beziehungen zwischen Inselamyloidose und Diabetes mellitus erkennen zu können.

Untersuchungsmaterial * und Methodik

Untersucht wurde das Pankreas von 103 Patienten, die nach dem 45. Lebensjahr verstorben waren. Die Verteilung der Geschlechter war 1 : 1. 23 dieser Patienten hatten einen Altersdiabetes, bzw. nach der neueren Klassifikation der WHO einen Erwachsenenenddiabetes (Knick, 1966, 1967), der sich nach dem 40. Lebensjahr manifestiert hatte. Bei weiteren 3 Patienten war in der Klinik ein latenter Diabetes diagnostiziert worden.

Nach Eintritt des Todes wurden sobald wie möglich, jedoch nicht vor 12 Stunden, 2 - 3, in einzelnen Fällen auch mehrere Stücke aus dem Pankreasschwanzbereich und anderen Organabschnitten entnommen und in 10 % gepufferter Formalin- sowie in Bouinscher-Lösung fixiert. Nach Einbettung in eine Paraffin-Paraplast-Mischung erfolgte die Herstellung 5 μ dicker Schnitte. Von mehreren Fällen wurde das ganze Pankreas fixiert. Von 5 dieser Organe haben wir, nachdem sich bei den ersten 3 Schnitten keine Fluoreszenz zeigte, ca. 30 Präparate aus allen Organbereichen angefertigt und unter dem Fluoreszenzmikroskop untersucht.

Angewandte Färbemethoden:

- 1.) Thioflavin-S-Färbung (Haitinger, Geiser, 1944; Vassar, Culling, 1959; Kurban, 1960; Hobbs, Morgan, 1963; Herms, 1965) in geringer Abänderung der von Schwartz (1965) angegebenen Methode: Färbung in 0,01 % wässriger Thioflavin-S-Lösung 5 - 7 Minuten, Abspülen in 2 % alkoholisch-wässriger Kalilauge (80 : 20), 5 Minuten wässern, Eindecken in Apathys Gummi arabicum.
- 2.) Kongorotfärbung nach Bennhold.
- 3.) Van Gieson Färbung.
- 4.) PAS Reaktion.
- 5.) Granulafärbung mit Aldehydthionin nach Paget, modifiziert nach Gonet und Renold (1965).
- 6.) Hämatoxylin-Eosin Färbung.

Von jedem Organ haben wir mindestens 3 Schnitte mit Thioflavin-S gefärbt und unter dem Fluoreszenz-Mikroskop Zeiß, Erregerfilter BG 3, Sperrfilter 50/44 untersucht. Die mit Kongorot gefärbten Schnitte wurden licht- und polarisationsmikroskopisch betrachtet.

* Das Untersuchungsmaterial entstammt dem Sektionsgut des Pathologischen Instituts Frankfurt/M.-Hoechst. Für die Überlassung und Genehmigung zur Auswertung bin ich Herrn Professor Dr. H. Zimmermann zu besonderem Dank verpflichtet.

Die Chefärzte der 1. und 2. Med. Klinik am Städtischen Krankenhaus Frankfurt/M.-Hoechst, Herr Professor Dr. H. Habs und Herr Professor Dr. P. Christ haben dankenswerterweise die Erlaubnis zur Durchsicht und Auswertung der Krankenblätter erteilt.

Ergebnisse

Die 103 Patienten verstarben im Alter zwischen 45 und 89 Jahren. 26 von ihnen waren Diabetiker. Nach Thioflavin-S-Färbung zeigten 30 dieser Fälle eine zum Teil schwächere, zum Teil stärkere Fluoreszenz in den Langerhansschen Inseln. Diese trat gehäuft bei Diabetikern auf. Von 26 manifesten und latenten Diabetikern enthielten 22 (85 %) Amyloidablagerungen in den Langerhansschen Inseln. Bei den 4 Fällen ohne Inselamyloidose lag ein manifester Diabetes vor, der zwischen einigen Wochen und 16 Jahren bestanden hatte. Bei den Nichtdiabetikern konnte die Inselamyloidose wesentlich seltener gefunden werden. 8 der 77 Fälle ergaben positive Befunde an den Inseln (10 %).

Das Lebensalter der Erwachsenenenddiabetiker spielte bei der Ausprägung der Amyloidablagerungen in den Inseln keine Rolle, während bei den Nichtdiabetikern die Inselamyloidose später auftrat und erst nach dem 60. Lebensjahr gefunden wurde. Die Altersverteilung der positiven und negativen Fälle der von uns untersuchten Erwachsenenenddiabetiker und Nichtdiabetiker veranschaulicht die Tab. 1. Ein Verhältnis zu dem Geschlecht der Patienten ließ sich nicht beobachten.

Tab. 1

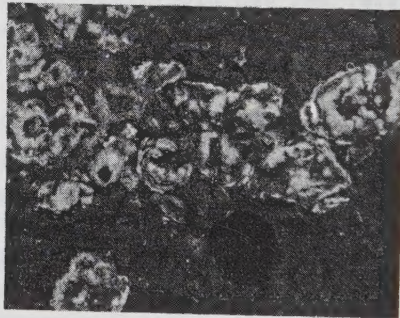
Altersverteilung der Fälle mit Inselamyloidose

Alter	Diabetiker			Nichtdiabetiker		
	mit Inselamyloidose	ohne Inselamyloidose	gesamt	mit Inselamyloidose	ohne Inselamyloidose	gesamt
45 - 49 J.	2	1	3	-	5	5
50 - 59 J.	3	1	4	-	12	12
60 - 69 J.	8	1	9	4	21	25
70 - 79 J.	9	1	10	4	25	29
80 - 89 J.	-	-	-	-	6	6
	22	4	26	8	69	77

Die Amyloidablagerungen in den Langerhansschen Inseln erscheinen im Ultraviolett-mikroskop als hellgelb fluoreszierende Massen. Das umgebende Gewebe ist dagegen dunkel und kaum differenzierbar. Lediglich die Elastika der Gefäße zeigt ähnlich fluoreszierende Eigenschaften, die

jedoch von der Amyloidfluoreszenz zu unterscheiden sind. Von fluoreszierenden Präparaten wurden Serienschritte angefertigt und verschiedene Färbemethoden angewandt. Nach Kongorotfärbung beobachtet man im Lichtmikroskop hellrote homogene Massen, die im polarisierten Licht sich doppelbrechend darstellen. An aufeinanderfolgenden Schnitten sind die polarisierenden Bezirke mit den fluoreszierenden nahezu identisch. (Abb. 1)

a.)



b.)

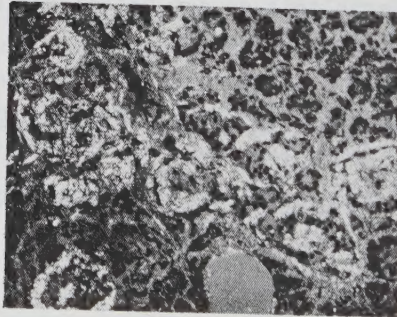


Abb. 1: Großschollige Inselamyloidose bei einer 77-jährigen Diabetikerin (Diabetesdauer 3 Monate).

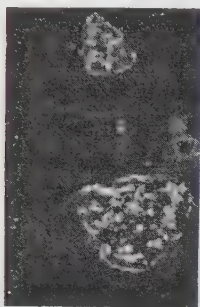
a.) Thioflavin-S-Färbung, fluoreszenzmikroskopische Aufnahme.

b.) Kongorotfärbung, Aufnahme im polarisierten Licht.

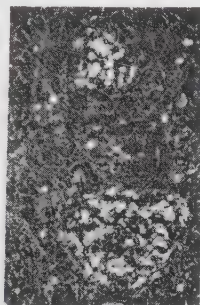
Vergr. 441-fach (S 338/66).

In der PAS-Färbung findet man diese Massen hellrot, im van Gieson-Schnitt blaßgelb gefärbt. Die Abb. 2 zeigt die verschiedenen Darstellungsmethoden an fortlaufenden Schnitten der beiden gleichen Inseln.

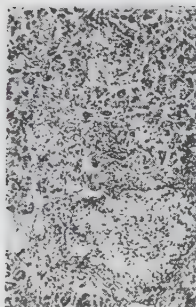
a.)



b.)



c.)



d.)

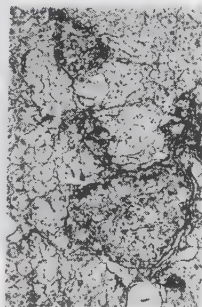


Abb. 2: Großschollige Inselamyloidose bei einer 77-jährigen Diabetikerin (Diabetesdauer 3 Monate). Darstellung von zwei Inseln in einer fortlaufenden Schnittserie.

a.) Thioflavin-S-Färbung, Aufnahme im UV-Licht.

b.) Kongorotfärbung, Aufnahme im polarisierten Licht.

c.) Van Giesonfärbung.

d.) B-Zellgranulafärbung mit Aldehydthionin.

Vergr. 175-fach (S 338/66).

Es ist zum Teil schwierig, wenn nicht unmöglich, geringe Amyloidablagerungen am Inselrand im Lichtmikroskop zu erkennen und sicher zu diagnostizieren. Fluoreszenz- wie auch polarisationsmikroskopisch bereitet dies indessen keine Schwierigkeit.

Das Amyloidvorkommen in den Langerhansschen Inseln ist sehr unterschiedlich. Es wird perikapillär abgelagert und entsprechend vorgefunden. Immer kann man es in Form von mehr oder minder schmalen Säumen rund um die Insel beobachten. Das entspricht dem Gefäßverlauf um die Langerhansschen Inseln, den der Dünnschnitt einer menschlichen Insel veranschaulicht (Abb. 3).

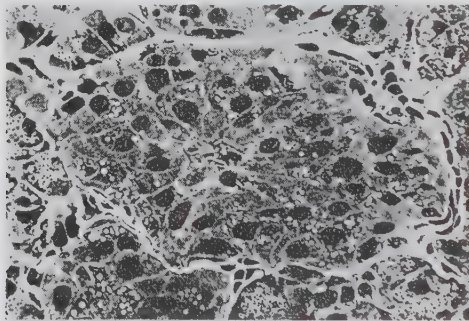


Abb. 3: Darstellung der Gefäße um die Langerhanssche Insel im Dünnschnitt, Azur II-Methylenblau-Färbung Vergr. 717-fach

Im nächsten Stadium finden sich im Inselinneren entlang der Gefäße schmale Amyloidstreifen. Unter dem Ultraviolettmikroskop erscheint daher ein fluoreszierender Ring, von dem einige Septen in das Ringinnere abzweigen. Bei anderen Fällen finden sich große, schollige Amyloidablagerungen im Inselbereich, die fast das

ganze Inselgebiet ausfüllen, jedoch ist immer der Amyloidring am Inselrand zu sehen (Abb. 4). Bei starken Amyloidablagerungen sind die Epithel- und Endothelzellen weit auseinandergedrängt. Die Inselzellen finden sich nur noch in schmalen Strängen oder in kleinen Häufen zwischen den Amyloidmassen und zeigen Erscheinungen der Atrophie. Ihr Zytoplasma ist stark reduziert, die Kerne liegen dicht beieinander und sind pyknotisch (s. Abb. 2). Das Amyloid wurde nie in Epithel- oder Endothelzellen beobachtet und konnte nur im Bereich der Langerhansschen Inseln gefunden werden.



Abb. 4: Amyloidringe am Inselrand sowie schollige Ablagerungen im Inselinneren. 73-jährige Diabetikerin. Diabetesdauer 15 Jahre. Thioflavin-S-Färbung.

Vergr. 280-fach (S 401/66).

Das Amyloid stellt sich im Lichtmikroskop als eine strukturlose homogene Masse dar. Radiäre Strukturen oder vereinzelt vorkommende Granula in Form von Kalkablagerungen konnten wir in unseren Fällen nicht nachweisen.

Die Inselamyloidose ist in allen Teilen des Pankreas zu finden, jedoch entsprechend der Häufigkeit der Langerhansschen Inseln besonders oft im Pankreas-schwanz. Die Stärke der Inselamyloidose und die Häufigkeit ihres Auftretens veranschaulicht Tabelle 2. Die darin benutzten Symbole bedeuten: xxx = großschollige Amyloidmassen verdrängen fast alle Epithelzellen; xx = vereinzelt werden zwischen den Epithelzellen mittelgroße Amyloidschollen gefunden; x = schwache Amyloidablagerungen entlang des Inselrands. Die Anzahl der veränderten Inseln ist in Anlehnung an Gellerstedt (1938) durch Kreuze ausgedrückt. +++ = die meisten Inseln sind verändert; ++ = in jedem Gesichtsfeld liegen mindestens 1 bis 2 Inseln mit amyloiden Ablagerungen; + = ganz vereinzelt kommen Inseln mit Amyloidablagerungen vor. Mit diesen Zeichen scheint uns ein hinreichendes Bild vermittelt zu sein, wenngleich diese Darstellungsweise eine Schematisierung der Vorgänge bedeutet.

Die B-Zellgranula wurden mit der Aldehydthioninfärbung dargestellt. Dabei ergaben sich einige Schwierigkeiten. Da die Organstücke zum Teil zu spät entnommen und fixiert waren, ließ sich infolge fortgeschrittener Autolyse an ihnen keine schöne Granulafärbung mehr erzielen. Jedoch ergab sich im allgemeinen folgendes Bild: Bei dem überwiegenden Teil der Diabetiker (3/4 der Fälle) zeigten die Inseln eine deutlich geringere Granulation infolge der B-Zellverminderung als bei den stoffwechselgesunden Patienten. Eine direkte Abhängigkeit zwischen Granulationsstärke der einzelnen B-Zellen und Stärke der Amyloidose konnte nicht beobachtet werden.

Beziehungen zwischen Inselamyloidose und verschiedenen diabetischen und nichtdiabetischen Faktoren konnten wir nicht feststellen. Weder die Dauer, noch das Manifestationsalter des Erwachsenenidiabetes stand in einem Verhältnis zur Häufigkeit und Stärke der Amyloidablagerungen. Diabetische Komplikationen, wie Retinopathia

a.) D i a b e t i k e r

S.Nr.	Alter	Diabetesdauer	Diabetestherapie	Komplikationen	Grundleiden u. Todesursache	Inseln	Anzahl d. befallenen Inseln	Inselamyloidose Stärke d. Amyloidose
287/65	78	7 Tage	Insulin nur zur Comabekämpfung	Coma diabeticum	Herzversagen im Coma diabeticum	++	xx	
303/65	74	4 Wochen	2 Tabl.		Schrumpfniere, akutes Herzversagen	--	--	
8/66	67	12 Jahre	2 Tabl. Rastinon	retinopathia diab. Gangrän	*)	+++	xx	
259/66	73	10 Wochen	Redul		Rectumcarcinom	++	xx	
277/66	77	3 Wochen	Rastinon		Cerebralsklerose Encephalomalazie	+++	x	
291/66	72	15 Jahre	Insulin Rastinon	M. Kimmelstiel- Wilson, Retinopa- thia-u. Neuropathia diabetica	Aszendierende u. abszedierende Pyelonephritis	+	x	
297/66	59	15 Jahre	Insulin Rastinon		Schwerste Arterio- sklerose der Nie- ren, Herzversagen	+	xx	
307/66	66	16 Jahre	Insulin		Herzinfarkt, Apo- plektischer Insult	--	--	
319/66	67	10 Jahre	Insulin	Furunkulose	Bronchopneumonie, Leberzirrhose	+++	xx	
324/66	71	10 Jahre	Insulin, Antidia- beticum Haury		Herzinfarkt, Coro- narsklerose	++	xx	
328/66	58	1 Woche	Insulin		Pankreaskopf- carcinom	+	x	
331/66	53	7 Jahre	Insulin		Herzinfarkt	+	x	

338/66	77	3 Monate	Rastinon, Anti-diabeticum Haury	Comotio cerebri	+++	xxx
339/66	49	10 Jahre ca.	Insulin, Rastinon	Lungenemphysem, Herzversagen	+++	xx
344/66	52	3 Jahre	Redal	Herzversagen im Coma diabeticum	--	--
355/66	67	1 Woche		Paralytischer Ileus, Herzversagen	++	xx
360/66	66	4 Wochen		Pyelonephritis, Coma uraemicum	+	xx
363/66	62	2-3 Wochen	Insulin	Pyelonephritische Sackniere, Bronchopneumonie, Cerebralsklerose	++	xx
366/66	72	15 Jahre	Insulin, Silubin retard	Pankreaskopfcarcinom	+	xx
372/66	62	2 Wochen	Diät	Lymphosarkom	+	xx
380/66	46	1-2 Jahre	Insulin	Kreislaufversagen im Coma diabeticum	--	--
389/66	69	8 Jahre	Insulin	Granulomatose d. Lunge u. Leber, Bronchopneumonie	+	xx
401/66	73	15 Jahre	Insulin, Rastinon	Herzversagen im Coma diabeticum	+++	xxx

*) Unterlagen waren nicht zu erreichen

b.) Latente Diabetiker

299/66	77	Rezidivierender Herzinfarkt	+	x
323/66	66	Nephritis, Urämie, rezidivierender Herzinfarkt	++	x
357/66	60	Coeccumcarcinom	+++	xxx

c.) Nichtdiabetiker

292/66	68	Magencarcinom	+++	xx
314/66	76	Blutige Pyelonephritis	++	xx
332/66	63	Herzversagen Schockniere	(+)+	xx
337/66	47	Kreislaufversagen bei Endokarditis u. Aorteninsuffizienz	+	xx
356/66	71	Prostatacarcinom	+	x
387/66		Chronische Glomerulonephritis, Encephalitis	+	xx
399/66	65	Leberzirrhose	+	x
400/66	76	Osteomyelose Bronchopneumonie, multiple Encephalomalacie	++	xx

diabetica, Morbus Kimmelstiel-Wilson, diabetisches Gangrän und Coma diabeticum, wurden zwar öfters beobachtet, jedoch war ein Zusammenhang mit der Amyloidausprägung nicht zu erkennen. Zeichen, denen eine Bedeutung für die Entwicklung der Inselamyloidose zukommen könnte, sind uns in den Anamnesen und Krankengeschichten der Patienten nicht aufgefallen. In keinem der untersuchten Fälle lag eine allgemeine Amyloidose vor.

In unserem Material fanden wir eine ausgeprägte Inselamyloidose sowohl bei Diabetikern, die mehrere Jahre mittlere Insulindosen, als auch bei solchen, die nie Insulin gespritzt hatten. Auch beobachteten wir nach längerer Zeit andauernden Insulingaben zum Teil keine Veränderungen an den Langerhansschen Inseln. Ähnliche Resultate ergaben sich im Hinblick auf die oralen Antidiabetika. Bei einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder Biguaniden sahen wir Fälle mit einer mehr oder minder starken Amyloidose und andere ohne Inselveränderungen. Weiter zeigten Patienten, die nie medikamentös behandelt waren, und unbehandelte latente Diabetiker insuläre Amyloidablagerungen verschiedener Stärke.

5 Fälle, von denen die 3 ersten Schnitte fluoreszenzoptisch negativ waren, haben wir genauer untersucht. Von jedem dieser Organe stellten wir ca. 30 Schnitte aus allen Teilen her und sahen diese unter dem Fluoreszenzmikroskop genau durch. Dabei konnte in keinem Organbereich Amyloid gefunden werden.

Der Fragestellung entsprechend waren unsere Untersuchungen auf die Langerhansschen Inseln begrenzt. Gehirn, Herz und Gefäße unserer Fälle wurden deshalb nicht auf Amyloidablagerungen geprüft.

Diskussion der Befunde und Schlußfolgerungen

Die fluoreszenzmikroskopische Untersuchung des Pankreas nach Thioflavin-S-Färbung läßt vorhandene Amyloidablagerungen in den Langerhansschen Inseln in Form hellbeiß fluoreszierender Massen aufleuchten. Wenn diese Methode auch nicht absolut spezifisch ist, so kann sie doch in hohem Maß als selektiv angesehen werden (Senn, Heininger, Bürki und Rieder, 1966). Damit ist sie als morphologische Suchmethode für abgelagertes Amyloid durchaus geeignet. Neben dem Amyloid zeigen die elastischen Fasern der Pankreasgefäße zwar eine ähnliche, aber doch etwas schwächere gelbgrüne Sekundärfluoreszenz. Infolge ihrer Lage und der charakteristischen Morphe ist diese jedoch einwandfrei von dem Inselamyloid abgrenzbar. Das von uns vergleichsweise untersuchte Milzkapselhyalin der Zucker- gußmilz gibt im Gegensatz zum Amyloid keine oder nur eine sehr schwache blauweiße Fluoreszenz. Sie kann mit der oben beschriebenen Erscheinung nicht verwechselt werden.

Die mit der Fluoreszenzmethode als positiv erkannten Fälle sind im polarisierten Licht nach Kongorotfärbung doppelbrechend. Diese Doppelbrechung wird als Ergebnis einer parallelen Anordnung der Farbstoffmoleküle an submikroskopische fibrilläre Strukturen des Amyloids angesehen (Pfeiffer 1953; Letterer, Caesar und Vogt, 1960; Missmahl 1963; Senn, Heininger, Bürki und Rieder 1966). Die Erscheinung gilt heute als sicheres Merkmal des Amyloids. Im Gegensatz zu anderen Angaben (Probst 1959) konnten wir die Polarisation dem Stärkegrad der Amyloidose entsprechend gut beobachten und in unseren Fällen in den Bereichen, in denen die fluoreszierenden Massen auftraten, nachweisen. Weiter wurde manchmal mit Methylviolett eine metachromatische Darstellung erzielt (Gellerstedt 1938), und im van-Gieson-gefärbten Schnitt zeigten die Ablagerungen den gleichen gelblichen Farbton, der auch bei einer allgemeinen Amyloidose in

Leber und Milz beobachtet wird. Die chemische Zusammensetzung des Amyloids, sein Gehalt an Glykoproteinen und Polysacchariden (Calkins und Cohan 1958; Cohan 1966) bedingt eine leichte rötliche Tönung mit PAS und das Vorhandensein von sauren Mucopolysacchariden eine Blaufärbung mit Alzianblau (Windrum und Kramer 1957; Braunstein und Buerger 1959). Letztlich wurden diese Beobachtungen durch elektronenmikroskopische Befunde gestützt (Lacy 1964, 1967), welche eine übereinstimmende Ultrastruktur von Inselamyloid und sekundärem Amyloid ausweisen. Alle diese Untersuchungsergebnisse der letzten Jahre mit den eigenen zusammen genommen lassen es als sicher erscheinen, daß der bisher als Inselhyalinose bezeichnete Befund eine örtliche Amyloidablagerung, also eine Inselamyloidose darstellt. Arteriosklerotische Arterienveränderungen und arteriosklerotische Stenosen an den Arteriolen der Bauchspeichendrüse, die verschiedentlich für die Entstehung der "Inselhyalinose" verantwortlich gemacht worden sind (Lazarus u. Volk, 1962; Büchner, 1966), scheiden schon deshalb als ätiologisches Moment aus. Mit dieser Auffassung befinden wir uns in Übereinstimmung mit anderen (Warren, LeCompte u. Legg, 1966). Sie haben ursächliche Beziehungen zwischen Arterio-, Arteriolosklerose und Inselamyloidose ebenfalls verneint, wenngleich die Arterio-Arteriolo-sklerose bei Diabetikern im allgemeinen stärker in Erscheinung tritt als bei Nichtdiabetikern.

Nachdem wir bei 22 von 26 Erwachsenen-Diabetikern (85 %) und nur bei 8 von 77 der Nicht-Diabetiker (10 %) Amyloidablagerungen in den Langerhansschen Inseln beobachtet haben, stellt sich die Frage nach dem Zusammenhang zwischen diesen Inselveränderungen und dem Diabetes mellitus. Eine Korrelation zwischen Inselamyloidose und Dauer und Stärke des Diabetes konnten wir nicht erkennen. Da nicht alle Diabetiker Amyloidablagerungen zeigten, kann man in der Inselamyloidose nicht die Ursache des Erwachsenen-Diabetes sehen. Es ist zwar darauf

hingewiesen worden (Kraus 1929), daß möglicherweise die Amyloidose in Inseln anderer, nicht untersuchter Pankreasbereiche vorliegen und dort so starke Schäden bedingt haben könnte, die möglicherweise für die Entwicklung des Diabetes ausreichend wären. Da wir von unseren negativen Fällen aber ca. 30 Stücke aus allen Organbereichen entnommen und untersucht haben und darin keine Amyloidablagerungen nachweisen konnten, erscheint uns dies unwahrscheinlich. Andererseits wurde in der Inselamyloidose eine typische senile Erscheinung gesehen, die bei 95,7 % aller Patienten im Alter zwischen 60 und 97 Jahren ohne Unterscheidung ob Diabetiker oder Nicht-Diabetiker zu beobachten war (Schwartz 1965). Obwohl wir einige Organe auf das genaueste untersucht haben, konnten wir dies nicht bestätigen. Wie erwähnt, lagen unsere positiven Befunde bei Nicht-Diabetikern im Alter zwischen 45 und 89 Jahren nur bei 10 %. Unseren Ergebnissen entsprechend, hatten frühere Untersuchungen ebenfalls ein gehäuftes Vorkommen der Inselamyloidose bei Diabetikern gegenüber Nicht-Diabetikern ergeben. Dabei schwanken die Angaben für Diabetiker zwischen 44,4 und 71,7 und für Nicht-Diabetiker zwischen 3,9 und 16,6 % (Ahronheim 1943; Arey 1943; Gepts 1958; Seifert 1959; Ehrlich und Ratner 1961).

Einige Autoren (Wright 1927; Warren 1930; Bell 1959; Ehrlich und Ratner 1961) haben zu bedenken gegeben, daß es sich bei den Fällen mit Inselamyloidose ohne nachgewiesenen Diabetes u.U. doch um nicht erkannte oder potentielle Diabetiker handeln könne. Für das eigene Untersuchungsmaterial ergibt sich daraus die Frage, inwieweit unsere 8 offenbar stoffwechselgesunden Patienten mit einer Inselamyloidose in eine Beziehung zum Diabetes zu bringen sind. Ein Teil unserer Fälle könnte durchaus nicht erkannte Diabetiker darstellen. Das ist schon deshalb nicht auszuschließen, weil bei keinem von ihnen ein Diabetes-Suchtest durchgeführt war. Da aber die Morbidität des Diabetes mit 1,5 bis maximal 2 %

angegeben und davon bei nur etwa der Hälfte der Diabetes nicht erkannt ist (Mellinghoff 1965), läßt sich damit auch nicht die gesamte Anzahl unserer positiven Nicht-Diabetiker erklären. Der Einwand, es könne sich um potentielle Diabetiker handeln, würde dagegen eher mit der von uns gefundenen Anzahl in Einklang stehen. Unter der Voraussetzung einer einfachen rezessiven Vererbung sollen etwa 20 bis 25 % der Bevölkerung das Diabetesgen in sich tragen (Steinberg und Wilder 1952) und bei einem unregelmäßigen dominanten Erbgang wird die Häufigkeit der Anlageträger mit ca. 10 % angenommen (Mellinghoff 1965). Diese Zahlen erreichen schon eher die von uns gefundene Häufigkeit einer Inselamyloidose bei nicht nachgewiesenem Erwachsenen-Diabetes. Trotzdem möchten wir glauben, daß es die gegenwärtigen Kenntnisse doch nicht erlauben, die Inselamyloidose generell mit dem Diabetes in Verbindung zu bringen, d. h. ein vom Diabetes unabhängiges Vorkommen einer Inselamyloidose abzulehnen. Zunächst läßt sich zu diesem Fragenkomplex nur die in hohem Prozentsatz bestehende Koinzidenz zwischen Inselamyloidose und Erwachsenen-Diabetes feststellen.

Das häufige Zusammentreffen von Erwachsenen-Diabetes und Inselamyloidose veranlaßt zu der Prüfung, ob und in welcher Weise die Amyloidablagerung den Diabetes als Krankheit beeinflussen kann. Mit der Zunahme des Amyloids kommt es zur Atrophie von B-Zellen und über diese hinaus schließlich zum B-Zellschwund, also zur Verminderung der B-Zellzahl. Der geringere Granulanachweis in Inseln mit Amyloidablagerung kann insgesamt gesehen Folge einer solchen B-Zellabnahme sein (Gepts 1958). In unserem Material befanden sich aber nur wenige Fälle mit ausgeprägter Amyloidose, bei denen gleichzeitig die Anzahl der B-Zellen stark vermindert war. Im allgemeinen sahen wir eine geringere Abnahme von B-Zellen als Folge der Amyloidose. Da beim Altersdiabetes die B-Zellzahl aber an sich schon auf 40 bis 50 % des Ausgangswertes

reduziert ist (Gepts 1966), wird man jeder zusätzlichen Verminderung eine Bedeutung im Sinne einer verminderten Insulinbildung zumessen müssen. Diese Einstellung bleibt auch bei Berücksichtigung der Erfahrungen der experimentellen Diabeteserzeugung bestehen, denen zufolge - allerdings immer bei gesunden Tieren - erheblich mehr Inselgewebe ausgeschaltet werden muß, um diese diabetisch zu machen.

Neben dieser Amyloidwirkung mag die Ablagerung, auch die geringe, vielleicht infolge der geänderten räumlichen Beziehungen eine schlechtere funktionelle Reagibilität der B-Zellen auf das Blutzuckerniveau hervorrufen und auf diesem Weg die primär metabolische Störung verstärken. Durch die Amyloidschranke zwischen Inselzellen und Kapillaren kann entweder ein durch den Blutzucker bedingter Reiz nicht in voller Stärke die Zelle erreichen, oder die Insulinabgabe von der Zelle in das Blut wird behindert. In diesem Zusammenhang erscheint von Bedeutung, daß die Degranulation der B-Zellen einen funktionellen Zustand darstellt, deren Ausdeutung nicht immer einfach ist (Gepts 1958). Sie kann sowohl bei einer Anregung der B-Zellen durch eine Blutzuckersteigerung als auch im Ruhestand durch Fasten erreicht werden.

Ob derartige Zusammenhänge zwischen Inselamyloidose und Diabetes tatsächlich bestehen, konnte an Hand der morphologischen Befunde erörtert, ihre reelle Existenz aber nicht bewiesen werden. Jedenfalls ist ein Zusammentreffen zweier verschiedener Krankheitsbilder, die sich gegenseitig unterstützen, möglich. Das gilt auch umgekehrt für die Entstehung des Amyloids. Dabei erscheint uns der Hinweis auf das wesentlich frühere Auftreten der Amyloidose bei Diabetikern gegenüber Nicht-Diabetikern wichtig. Dieser Umstand, wie das häufige Vorkommen der Inselamyloidose bei Erwachsenen-Diabetes überhaupt, deuten die Möglichkeit einer Beeinflussung der Inselamyloidose als eigenständiger Alterserkrankung durch

den Diabetes an. Andere Momente, die in Beziehung zu den Amyloidablagerungen in den Inseln stehen könnten, wurden von uns nicht gesehen.

Die Annahme, es handele sich bei diesen Inselveränderungen um durch die Insulintherapie bedingte Erscheinungen (Dry und Tessmer 1941) oder um Bilder, die durch Gaben von oralen Antidiabetika zustande kommen könnten, kann dadurch ausgeschlossen werden, daß diese Befunde schon vor der Insulin- und Sulfonylharnstofftherapie bekannt waren. Ein gehäuftes Auftreten der Inselamyloidose bei Patienten, die orale Antidiabetika genommen hatten (Gepts 1958; Bloodworth 1963), konnte nicht bestätigt werden (Warren, LeCompte und Legg 1966). Auch ließ sich nach anderen und den eigenen Untersuchungen keine Verbindung zwischen der Amyloidose und diabetischen Komplikationen nachweisen. Die diabetische Glomerulosklerose, Retinopathie und Neuropathie und das Auftreten diabetischer Gangraene wurde sowohl bei Fällen mit als auch ohne Amyloidablagerungen gefunden. Stoffwechselentgleisungen wie das Coma diabeticum sowie die Neigung zu comatösen Zuständen schienen keinen Einfluß auf die Stärke und Ausprägung der Veränderungen zu haben. Eine Verbindung zwischen Inselamyloidose und anderen Leiden bzw. der tödlichen Krankheit der Patienten konnten wir nicht finden. Die Krankheiten waren verschiedener Art und in keiner Gruppe wurde das Amyloid gehäuft oder in besonderer Ausprägung festgestellt.

Die Pathogenese der Amyloidablagerungen in den Langerhansschen Inseln ist unbekannt. Einige Anzeichen deuten darauf hin, daß die Amyloidbildung mit immunbiologischen Prozessen zusammenhängen kann (Letterer, Caesar und Vogt 1960; Senn, Heininger, Bürki und Rieder 1966). Es ist berichtet worden, daß das Inselamyloid fluoreszeinmarkiertes Insulin und Antihumangammaglobulin bindet (Berns, Owens und Blumenthal 1964). Wenngleich diese Untersuchungen viele Lücken aufweisen und allein diese

Frage nicht zu klären vermögen, so könnte auf dem Boden dieser Vorstellungen doch erwogen werden, ob es sich vielleicht um Antigen-Antikörperpräzipitate, d. h. um Niederschläge aus Insulinantikörpern und aus den Inseln freigesetztem Insulin handelt? Andererseits wird dies aber wegen ungenügender Globulinmenge im Amyloid wieder bezweifelt (Calkins, Cohen und Larsen 1960). Daneben wäre dennoch zu überlegen, inwieweit das Amyloid Produkt einer gesteigerten Zellfunktion mit vermehrter Insulinbildung und -abgabe sein könnte. Berichte über Amyloidablagerungen in inselbildenden Adenomen und Carcinomen (Porta, Yerry und Scott 1962; Meissner in Warren, LeCompte und Legg 1966) würden diese Ansicht unterstützen, während bei inaktiven Tumoren keine Amyloidose beschrieben wurde. Auch könnte man annehmen, daß in der prädiabetischen Phase extrapankreatische Faktoren die Insulinwirkung hemmen und die B-Zellen einer Überstimulierung unterwerfen (Gepts 1966). Das würde dann jedoch nur für den Erwachsenen-Diabetes, nicht aber für den juvenilen Gültigkeit haben. Das vermehrte Vorkommen von proliferativen vaskulären Veränderungen in den Inseln als Zeichen einer Hyperimmunreaktion bei Diabetes mellitus würde die Theorie einer Antigen-Antikörperreaktion zweifellos unterstützen (Berns, Owens und Blumenthal 1964). Sie könnte uns eine Erklärung für die lokale Ablagerung des Amyloids, ausschließlich perikapillär im Inselbereich liefern.

Am Ende dieser Ausführungen muß jedoch betont werden, daß die Ursache der Inselamyloidose und deren ursächliche Verknüpfung mit dem Diabetes letztlich immer noch ungeklärt bleibt.

Zusammenfassung

1. Die sog. "hyaline Degeneration" der Langerhansschen Inseln wurde fluoreszenzmikroskopisch nach Thioflavin-S-Färbung und polarisationsmikroskopisch nach Kongo-rotfärbung untersucht und übereinstimmend mit den Angaben anderer Autoren als Inselamyloidose bezeichnet.
2. Es wurde eine Koinzidenz zwischen der Inselamyloidose und dem Erwachsenen-Diabetes festgestellt. 22 von 26 Erwachsenen-Diabetikern (85 %) hatten eine Inselamyloidose, während diese Veränderung nur 8 mal bei 77 Nicht-Diabetikern (10 %) gefunden wurde.
3. Das Amyloid war in den Inseln in verschiedener Stärke und Ausprägung nachweisbar. Dabei ergab sich keine Korrelation zwischen Inselamyloidose und Dauer und Stärke des Diabetes. Das Amyloid wurde nur in den perikapillären Spalten der Langerhansschen Inseln gefunden.
4. Der Inselamyloidose kann im Verlauf des Diabetes in der Weise eine Bedeutung zufallen, als mit ihrer Progression die B-Zellzahl noch weiter reduziert wird. Auch mag die Amyloidablagerung vielleicht über eine dadurch verschlechterte funktionelle Reagibilität der B-Zellen auf das Blutzuckerniveau die primär metabolische Störung verstärken.
5. Erörtert wurde, inwieweit immunbiologische Prozesse und eine Funktionssteigerung der B-Zellen für die Amyloidablagerung in den Inseln infrage kommen oder ob die diabetische Stoffwechselstörung möglicherweise eine davon unabhängige senile Amyloidose in ihrer Ausbildung und in ihrem zeitlichen Auftreten begünstigt.

Literatur

- 1.) Ahronheim, J.H.: Nature of the hyaline material in the pancreatic islands in diabetes mellitus. Amer.J.Path. 19, 873 (1943).
- 2.) Arey, J.B.: Nature of the hyaline changes in islands of Langerhans in diabetes mellitus. Arch.Path. 36, 32 (1943).
- 3.) Bell, E.T.: Hyalinization of the islets of Langerhans in nondiabetic individuals. Amer.J.Path. 35, 801 (1959).
- 4.) Berns, A.W., Owens, C.T., Blumenthal, H.T.: A histo- and immunopathologic study of the vessels and islets of Langerhans of the pancreas in diabetes mellitus. J.Geront. 19, 179 (1964).
- 5.) Bloodworth, J.M.B.: Changes Associated with Sulfon-
yl-ures Therapy. Metabolism 12, 287 (1963).
- 6.) Braunstein, H. and Buerger, L.: A study of the histo-
chemical and staining characteristics of
Amyloid. Amer.J.Path. 35, 791 (1959).
- 7.) Büchner, F.: Allgemeine Pathologie, Fünfte Auflage,
S. 76, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-
Wien, 1966.
- 8.) Calkins, E., Cohan, A.S.: Chemical Composition of
Amyloid. J.clin.Invest. 37, 882 (1958).
- 9.) Calkins, E., Cohen, A.S. and Larsen, B.: Amyloidosis:
Preliminary, clinical, chemical and experimental
Observations. Ann.N.Y.Acad.Sci. 86, 1033 (1960).
- 10.) Cecil, R.L.: Hyaline degeneration of the islands of
Langerhans in non-diabetic conditions.
Amer.J.Med.Sci. 147, 726 (1914).

- 11.) Cohan, A.S.: Preliminary chemical analysis of partially purified amyloid fibrils. Lab. Invest. 15, 66 (1966).
- 12.) Dry, T.J., Tessmer, C.E.: Postmortem findings in cases of diabetes. Minnesota Med., 24, 96 (1941). Zitiert nach Ahronheim, J.H.: Amer.J.Path. 19, 873 (1943).
- 13.) Ehrlich, J.C., Ratner, I.M.: Amyloidosis of the islets of Langerhans. A restudy of islet hyaline in diabetic and nondiabetic individuals. Amer.J. Path. 38, 49 (1961).
- 14.) Gellerstedt, N.: Die elektive, insulinäre (Para-) Amyloidose der Bauchspeicheldrüse. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der "senilen Amyloidose". Beitr. path. Anat. 101, 1 (1938).
- 15.) Gepts, W.: Die histopathologischen Veränderungen der Langerhansschen Inseln und ihre Bedeutung in der Frage der Pathogenese des menschlichen Diabetes. Endokrinologie 36, 185 (1958).
- 16.) Gepts, W.: Morphologie des Inselapparates beim Diabetes des Menschen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 72, 834 (1966).
- 17.) Gonet, A.E., Renold, A.E.: Homografting of fetal rat pancreas. Diabetologia 1, 91 (1965).
- 18.) Haitinger, M., Geiser, P.: Über ein neues Fluorochromierungsverfahren und seine Anwendung. Fluoreszenzmikroskopischer Beitrag zur Eiweiß- und Permeabilitätspathologie. I. Allgemeine und spezielle Fluorochromierungstechnik. Virch. Arch. path. Anat. 312, 116 (1944).
- 19.) Harms, H.: Handbuch der Farbstoffe für die Mikroskopie. Band I, 147, Band II, 88 (1965).
- 20.) Hobbs, J.R., Morgan, A.D.: Fluorescence microscopy with thioflavine-T in the diagnosis of amyloid. J. Path. Bact. 86, 437 (1963).

- 21.) Karakascheff, K.I.: Über das Verhalten der Langerhansschen Inseln bei Diabetes mellitus. Deutsches Arch. f. klin. Med. 82, 60 (1905).
- 22.) Knick, B.: Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus. Schw. med. Wschr. 96, 1007 (1966).
- 23.) Knick, B.: Diabetes Diagnostik. Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus. Studienreihe Boehringer-Mannheim (1967).
- 24.) Kraus, E.J.: Pathologisch-anatomische Veränderungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. In: F. Henke, Olubarsch: Handbuch der speziellen Pathologie und Histologie, Band V, 2, 678 (1929).
- 25.) Kurban, A.K.: Fluorescent stain for amyloid. An easy histological differentiation between cutaneous amyloidosis, colloid milium and senile elastosis. Johns Hopk. Hosp. Bull. 107, 320 (1960).
- 26.) Lacy, P.E.: Pancreatic beta cell. Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology. 15, 75 (1964).
- 27.) Lacy, P.E.: The pancreatic beta cell. Struktur and function. New Engl. J. Med. 276, 187 (1967).
- 28.) Lazarus, S.S. and Volk, B.W.: The Pancreas in Human and Experimental Diabetes, S. 199, New York, Grüne & Stratton (1962).
- 29.) Letterer, E., Caesar, R., Vogt, A.: Studien zur elektro-nenoptischen und immunmorphologischen Struktur des Amyloids. Dtsch. med. Wschr. 85, 1909 (1960).
- 30.) Mallory, F.B.: The principles of pathologic histology. W.B. Saunders, Philadelphia and London. 1923.
- 31.) Mellinghoff, G.H.: Morbidität und Ätiologie der Zucker-krankheit. Ther. Ber. 1, 9 (1965).
- 32.) Missmahl, H.P.: Rectumbiopsie zum Nachweis der Amyloidose. Dtsch. med. Wschr. 88, 1783 (1963).

- 33.) Ohlmacher, J.C.: The relation of the islands of Langerhans to diseases of the liver, with special reference to carbohydrate metabolism. Amer. J. med. Sci. 128, 287 (1904).
- 34.) Opie, E.L.: On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the islands of Langerhans and to diabetes mellitus. J. Exp. Med. 5, 397 (1901).
- 35.) Opie, E.L.: The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas. Hyaline degeneration of the islands of Langerhans. J. Exp. Med. 5, 527 (1901)
- 36.) Pfeiffer, H.H.: Messungen der Doppelbrechung und des Dichroismus am Amyloid in Kulturen in vitro. Exp. Cell Res. 4, 181 (1953).
- 37.) Porta E.A., Yerry, R., Scott, R.F.: Amyloidosis of functioning islet cell adenomas of the pancreas. Amer. J. Path. 41, 623 (1962).
- 38.) Probst, A.: Über die Inselhyalinose und Glomerulosklerose beim Diabetes mellitus. Verh. dtsh. Ges. Path. 42, 148 (1959).
- 39.) Sauerbeck, E.: Die Langerhansschen Inseln des Pankreas und ihre Beziehungen zum Diabetes mellitus. Erg. allg. Path. u. path. Anat. 8, 654 (1904).
- 40.) Schwartz, Ph., Kurucz, J., Kurucz, A.: Über Amyloidose in senilen und praesenilen Zuständen. Med. Welt 32, 1809 (1965).
- 41.) Schwartz, Ph.: Über Amyloidose des Gehirns, der Langerhansschen Inseln und des Herzens alter Personen. Zbl. allg. Path. path. Anat. 108, 169 (1965).
- 42.) Schwartz, Ph.: New Aspects of presenile and senile deterioration, a new triad cerebral, cardiovascular and pancreatic insular amyloidosis of the aged. Exhibition at the 7th International Congress of Gerontology 1966.

- 43.) Seifert, G.: Die pathologische Morphologie der Langerhansschen Inseln, besonders beim Diabetes mellitus des Menschen. Verh. dtsh. Ges. Path. 42, 50 (1959).
- 44.) Senn, H.J., Heininger, H.J., Bürki, H., Rieder, U.: Zur klinischen Diagnose der Amyloidose. Schw. med. Wschr. 96, 1363, (1966).
- 45.) Steinberg, A.G., Wilder, R.M.: A study of the genetics of diabetes mellitus. Amer. J. Human. Genet. 4, 113 (1952).
- 46.) van Beek, C.: Amyloid-neerslag in de eilandjes van Langerhans bij diabetes mellitus. Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde 83, 646 (1939).
- 47.) Vassar, P.S., Culling, Ch.F.A.: Fluorescent stains with special reference to amyloid and connective tissues. Arch. Path. 68, 487 (1959).
- 48.) Warren, Sh.: The Pathology of Diabetes Mellitus. Lea and Febiger, Philadelphia 1930.
- 49.) Warren, Sh., LeCompte, Ph.M. and Legg, M.A.: The Pathology of Diabetes Mellitus. Fourth Edition, Lea and Febiger, Philadelphia 1966.
- 50.) Weichselbaum, A., Stangel, E.: Die Kenntnisse der feineren Veränderungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. Wien. klin. Wschr. 14, 986 (1901).
- 51.) Weichselbaum, A.: Über die Veränderungen des Pankreas bei Diabetes mellitus. Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. Math.-naturw. 119, 73 (1910).
- 52.) Windrum, G.M. and Kramer, H.: Some observations on the histochemical reaction of Amyloid. Arch. Path., 63, 373 (1957).
- 53.) Wright, A.W.: Hyaline degeneration of the islands of Langerhans in non-diabetics. Amer. J. Path. 3, 461 (1927).

Für die Themenstellung und die Anleitungen bei der Ausarbeitung bin ich Herrn Prof. Dr. H. Kief zu besonderem Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. H. Bredt danke ich für die freundliche Übernahme der Arbeit.

Am 15. 11. 1940 wurde ich, Hans-Gerd Theodor Jilke als Sohn des Dipl.-Kfm. Walter Jilke und seiner Ehefrau Gertrud Jilke, geb. Rauschenberger, in Bad Homburg v.d.H. geboren.

Im Herbst 1946 wurde ich eingeschult und besuchte die Volksschule in Bad Soden/Ts. bis Ostern 1952.

Ich ging dann 3 Jahre auf das Realgymnasium in Königstein im Taunus und wechselte 1955 auf die "Höhere Privatilehranstalt Dr. Richter" in Kelkheim, an der ich im März 1962 das Abitur ablegte.

Im Sommersemester 1962 begann ich an der Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz mit dem Studium der Medizin.

Im Frühjahr 1963 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Frühjahr 1965 die ärztliche Vorprüfung ab.

Sommersemester 1965 und Wintersemester 1965/66 studierte ich an der Rudolfs-Universität in Wien; kehrte dann an die Johannes Gutenberg-Universität in Mainz zurück und legte hier am 28. 3. 1969 mein medizinisches Staatsexamen ab.

Im Sommer 1966 begann ich mit der Arbeit an meiner Dissertation "Untersuchungen über die Häufigkeit und Bedeutung der Inselamyloidose bei Erwachsenenendokrinen und Nichtdiabetikern", die ich am 18. 12. 1967 der Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität einreichte.

Hans-Gerd Jilke

